Prof. Dott. G. D'AGATA

Infiammazioni croniche e tumori sperimentali

Estratto da *Tumori,* Anno IX, fasc. III

ROMA
TIPOGRAFIA DEL SENATO
DEL DOTT. G. BARDI

1922

Prof. Dott. G. D'AGATA

Infiammazioni croniche e tumori sperimentali

Estratto da *Tumori*, Anno IX, fasc. III

ROMA
TIPOGRAFIA DEL SENATO
DEL DOTT. G. BARDI

1922

CLINICA CHIRURGICA GENERALE
DEL REGIO ISTITUTO DI STUDI SUPERIORI DI FIRENZE
DIRETTA DAL PROF. E. BURCI

Prof. Dott. G. D'AGATA

Infiammazioni croniche e tumori sperimentali

Influenza del processo infiammatorio sporotricosico sull'attecchimento e sviluppo dell'adeno-carcinoma nel peritoneo dei topini. (1)

Per lunghi anni è prevalsa l'opinione di considerare le neoplasie e le infiammazioni croniche, come due processi morbosi, che si escludessero a vicenda. È noto infatti come tra processo tubercolare e carcinoma fosse stata ammessa l'esistenza di un vero antagonismo (Rokitansky) o di un certo grado di incompatibilità (Hunter, Brinton, Barth, ecc.). Tali concetti ebbero nel campo pratico una tale ripercussione, che si giunse perfino a proporre le iniezioni di prodotti tubercolari, come metodo di cura pel cancro (Caskey, Dabney). Ulteriori ed attente osservazioni anatomo-cliniche dimostrarono erroneo il concetto del supposto antagonismo tra tubercolosi e cancro, e mentre dapprima si ammise solo come possibile la coesistenza dei due processi morbosi nel medesimo individuo, ma in organi diversi (Martius, Dietrich), in seguito incontrastabili dimostrazioni cliniche, corredate da esami anatomo- e isto-patologici, misero in evidenza anche la possibilità dell'associazione del cancro e della tubercolosi nel medesimo or-

(1) I preparati anatomo- ed isto-patologici sono stati presentati al XXIX Congresso della Società Italiana di Chirurgia nell'adunanza del 22 ottobre 1922 a Firenze.

gano e tessuto, fino a pervenire nel concetto di un ibridismo tubercolo-canceroso, inteso nel senso di Claude. Ciò che è stato detto pel processo tubercolare può essere ripetuto per quello sifilitico, mentre infatti fu dapprima ritenuto questo come incompatibile con la forma neoplastica, in seguito ne fu ammessa la coesistenza in organi diversi o nello stesso organo e tessuto, fino a pervenire anche qui con Verneuil, alla concezione dell' ibridità mista sifilitico-cancerigna. Così è avvenuto per gli altri processi flogistici cronici, rilevandosi come questi - nel maggior numero dei casi - precedano il processo blastomatoso. Ad alcuni studiosi è sembrato trovare in tale successione di fatti un nesso patogenetico, attribuendo ai processi infiammatori cronici il significato di momenti favorenti, o, secondo altri, di cause determinanti i blastomi.

Tali ultimi concetti non hanno ancora avuto la sanzione di dati sperimentali, perchè non è stato in alcun modo possibile riprodurre sperimentalmente il processo di formazione dei tumori da tessuti sani o patologici. Ragione per cui in questo lavoro, tralasciando ciò che concerne rapporti genetici tra infiammazioni croniche e tumori primitivi, che rientrerebbe nel complicato e ancora insoluto problema dell'etiologia dei blastomi, ho creduto opportuno limitarmi ad una parte del problema generale, cercando di indagare sperimentalmente quale sia l' influenza che uno stato infiammatorio cronico viene ad esercitare sull'attecchimento e sviluppo dei tumori da innesto, il cui meccanismo di formazione è da considerare come corrispondente a quello delle metastasi spontanee.

A risolvere il problema sperimentale mi sono servito di topini bianchi, animali in cui è possibile poter seguire da una parte l'evoluzione degli innesti neoplastici e d'altra parte di un processo infiammatorio cronico, quale potrebbe essere quello sporotricosico, da me largamente studiato. Rimando ad uno dei miei lavori sull'argomento (1) chi voglia ricavare dei dati sulla patogenicità e sulle alterazioni anatomo- ed isto-patologiche, ottenute con lo stipite di *Sporotrichum Beurmanni*, da me isolato nel 1912 da un'osteo-periostite del mascellare superiore, successivamente oggetto di studio da parte di altri autori

(Basile (2), Berti (3), Pacinotti (4)), e che io qui ho anche creduto di cimentare.

Il ceppo di tumore adoperato è stato quello usato in precedenti mie ricerche (5) e derivante da un tumore epiteliale spontaneo del topo, studiato da C. Lewin. Questo ceppo si era adattato facilmente ad essere trasmesso in topini della Toscana, proveniente da un allevamento di Brozzi, nella provincia di Firenze. Ho eseguito le ricerche nel periodo invernale 1918-19, facendo uso di topini, per lo più maschi, di uno a due mesi di età, e sottoposti allo stesso regime nutritivo. Nelle condizioni sopradette, il tumore, innestato sotto cute, dava costantemente una percentuale di attecchimento variabile dall'85 al 90 per cento. Una volta attecchito, raggiungeva tra 15-20 giorni il volume da un pisello ad una nocciuola (gr. 5-8 circa), facilmente enucleabile dai tessuti limitrofi e entro 2-3 mesi il volume di una grossa noce (Vedi fot. n. 1), ulcerandosi per lo più verso la parte più prominente della massa neoplastica. L'animale intanto deperiva lentamente, morendo in istato di profonda cachessia. Innestato nel peritoneo si aveva rigoglioso sviluppo del tumore, con diversa disseminazione di noduli nel peritoneo e negli organi addominali. Con una certa costanza si notavano formazioni neoplastiche nella lamina peritoneale, che va dall' ilo della milza al fondo dello stomaco e al duodeno, in rapporto al pancreas, del quale ne scompaginavano la disposizione anatomica. È anche frequente il reperto di noduli neoplastici nella regione sotto-diaframmatica e nelle fosse iliache; in questi ultimi casi il tumore, aumentando di volume, veniva ad assumere rapporti con i testicoli, conglobandoli o invadendoli. Le masse neoplastiche crescendo ancor più tumultuosamente e liberamente, riuscivano spesso ad occupare tutta la cavità addominale dell'animale, il quale moriva, dopo poco tempo, in preda a cachessia e per gravi alterazioni funzionali, dato il grande volume assunto dalla neoplasia. Microscopicamente il tumore si presenta formato da elementi epiteliali, per lo più cubici, a nucleo piccolo, centrale, disposti in cordoni, in tubuli o in alveoli, separati da fibrille connettivali in cui decorrono dei capillari sanguigni. Mentre le parti periferiche del tumore, si presentano formate da elementi, che assumono facilmente i comuni colori di anilina,

e mostrano evidente attività riproduttiva, le zone centrali presentano spiccate note degenerative.

Il tumore in alcuni animali è stato inoculato contemporaneamente al materiale sporotricosico, mentre in altri l' innesto neoplastico venne eseguito nel peritoneo dopo alcun tempo dell'avvenuta infezione sporotricosica.

In ogni serie di ricerche non è stato mai tralasciato di inoculare per controllo un certo numero di topini con solo materiale sporotricosico e di trattare altri esclusivamente con innesto di poltiglia neoplastica nel peritoneo.

Le ricerche tutte sono state eseguite sotto la direzione del professore E. Burci, al quale esprimo vive grazie per i consigli ricevuti e per il materiale scientifico messo a mia disposizione.

Simultanea inoculazione peritoneale di « Sporotrichum Beurmanni » e di poltiglia neoplastica.

Serie I.

18 dicembre 1918. Un lotto di trenta topini ricevono nella cavità peritoneale un miscuglio di c.c. 0,50 di brodo-coltura di « *Sporotrichum Beurmanni* » di 15 giorni, e c.c. 0,50 di poltiglia neoplastica, ottenuta spezzettando frammenti dell' adeno-carcinoma del topo, presi asetticamente dalle zone periferiche, e dopo averli triturati, addizionandoli con soluzione fisiologica, nel rapporto di 4 c.c. di questa con 1 gr. di tumore.

Esito. Tutti i topini sopravvivono al subito trattamento. Quattro fra essi rimangono negativi all' innesto neoplastico. Sedici vengono sacrificati a vario periodo di tempo, da quattro a cinquanta giorni. I superstiti, in numero di dieci, muoiono spontaneamente in stato marantico dai 40 ai 60 giorni, presentando grosse tumefazioni neoplastiche nella cavità addominale e lesioni sporotricosiche in differenti organi e tessuti.

Negli animali sacrificati a vario periodo di tempo, si sono ottenuti i seguenti reperti: Due uccisi al 3° e al 6° giorno presentano iperemia nella cavità peritoneale, contenente un po' di liquido sieroso. Macroscopicamente nulla a carico degli organi addominali. Due altri animali sacrificati all' ottavo e al dodicesimo giorno fanno rilevare scarsi nodulini miliari, bianco-grigiastri sparsi nel peritoneo. Microscopicamente si rilevano dei piccoli nuclei neoplastici a varia distanza da noduli di infiltrazione infiammatoria di natura sporotricosica. In altri animali, uccisi dai quindici ai venticinque giorni, si riscontra il peritoneo cosparso di numerosi nodulini a carattere sporotricosico, della grandezza da una testa di spillo ad un grosso pallino di piombo, mentre le formazioni neoplastiche (di minori dimensioni di quelle dei controlli, inoculati con sola polpa neoplastica) assumono la grandezza da un grosso cece ad una nocciuola, per lo più manifeste verso l' ilo della milza, al disotto dello stomaco e del fegato (vedi fotogr. III), o ben sviluppate nel piccolo bacino, provenienti da una delle due fosse iliache. All'esame microscopico si rileva come le formazioni adeno-carcinomatose rimangano separate da quelle sporotricosiche da uno strato di connettivo, più o meno spesso, variamente infiltrato. In qualche animale tale differenziazione non sembra così netta, ma tale sempre da non far rilevare compenetrazione degli elementi blastomatosi nell' interno del granuloma sporotricosico o viceversa.

In topolini, uccisi dopo 35 giorni, le formazioni neoplastiche presentano maggiore sviluppo che nei precedenti, facendo ancor meglio rilevare microscopicamente i rapporti di contiguità tra le sopradette formazioni e le lesioni sporotricosiche. In alcuni animali si riscontrano delle grosse masse neoplastiche, situate nel piccolo bacino, che giungono a coinvolgere, ma non ad invadere il blocco orchi-epididimico, già in preda ad avanzato processo sporotricosico. Microscopicamente anche qui i due processi rimangono nettamente circoscritti: accanto a noduli sporotricosici, i quali riescono ad invadere il connettivo attorno il didimo e l' epididimo, e in certi punti anche il connettivo intercanalicolare, possono essere messe in evidenza delle formazioni adeno-carcinomatose, separate dalle prime da una zona di tessuto connettivo, più o meno ricco di elementi cellulari (Vedi fig. VII).

È da rilevare come nei controlli, inoculati con sola polpa dell'adeno-carcinoma del topo, le masse neoplastiche sviluppate assumevano maggiori dimensioni, che in quegli animali, trattati con contemporanea inoculazione di poltiglia neoplastica e culture di « Sporotrichum ». In questi animali non fu tralasciato di praticare la retro-cultura, innestando nel terreno del *Sabouraud* dei noduli sporotricosici, raccolti asetticamente dalla cavità peritoneale, ottenendosi sempre risultato positivo.

Innesto neoplastico in animali preventivamente trattati con inoculazione di « Sporotrichum Beurmanni » nel peritoneo.

SERIE II.

12 gennaio 1919. — Un lotto di sessanta topini vengono inoculati peritonealmente con cc. 0.50 di brodo coltura di 20 giorni di « Sporotrichum Beurmanni ». In gruppi di dieci, questi animali vengono trattati a vario periodo di tempo dalla subìta inoculazione con l'innesto peritoneale di poltiglia neoplastica. Un gruppo rimane senza il secondo trattamento per servire come controllo e rilevare le sole alterazioni dell' infezione sporotricosica peritoneale.

Gruppo A *della serie II.*

15 gennaio 1919. — Dieci animali del sopradetto lotto, ricevono nel peritoneo cc. 0.50 di poltiglia neoplastica, ottenuta spezzettando e triturando dei frammenti dell'adeno-carcinoma del topo, con l'addizione di soluzione fisiologica nel rapporto di 1:4.

Esito. — I topini sopravvivono al sopraindicato trattamento e uccisi a vario periodo di tempo, fanno rilevare varie localizzazioni sporotricosiche. Tutti rimangono negativi all' innesto neoplastico. Nei controlli si ebbe sviluppo del neoplasma come di norma.

Gruppo B *della Serie II.*

19 gennaio 1919. — Dieci topini della serie II, già inoculati con lo « Sporotrichum Beurmanni » ricevono peritonealmente cc. 0.50 di stipite virulento dell'adeno-carcinoma in poltiglia, come i precedenti.

Esito. — Due animali rimangono negativi all' innesto del tumore. Gli altri otto, sacrificati a vario periodo di tempo, presentano dei nodulini sporotricosici, sparsi nel peritoneo, e delle formazioni blastomatose, di minori dimensioni di quelle dei controlli inoculati con la sola polpa neoplastica. All'esame microscopico si rileva come la neoformazione epiteliale rimane circoscritta, nettamente differenziata dal granuloma infiammatorio. In alcuni punti dove le due formazioni si presentano più contigui sembra manifestarsi una maggiore reazione linfocitaria.

Gruppo C *della serie II.*

22 gennaio 1919. — Dieci topini, già infettati di sporotricosi il 12 gennaio, vengono trattati con l' innesto peritoneale di poltiglia neoplastica, come i precedenti.

Esito. — Tutti gli animali, ad eccezione di uno, fanno rilevare delle lesioni sporotricosiche e delle masse neoplastiche; quest'ultime con gli stessi caratteri biologici del tumore originario (vedi fotogr. IV). All'esame microscopico viene rilevata la distinzione dei due processi, che rimangono per lo più nettamente distinti. Così nel fegato di alcuni animali, in cui è evidente, in mezzo al tessuto interlobulare, un notevole aumento di infiltrazione linfatica nodulare, con presenza di cellule epitelioidi e di qualche cellula gigante, è dato notare adese alla superficie epatica delle neoformazioni adeno-carcinomatose, che riescono a spostare eccentricamente gli elementi epatici, difformando la loro architettonica disposizione, senza però giungere a contatto delle formazioni sporotricosiche. In una sezione intestinale è stato dato notare dei

noduli neoplastici, separati da una zona connettivale da focolai infiammatori, di natura sporotricosica, variamente sparsi nelle varie tuniche intestinali (vedi fig. VIII).

Gruppo D *della serie II.*

1 febbraio 1919. — Dieci topini della serie II, ricevono peritonealmente cc. 0.50 di poltiglia neoplastica, come quei dei gruppi precedenti.

Contemporaneamente quattro topini, come controlli, vengono innestati con la stessa dose di materiale neoplastico.

Esito. — Tutti gli animali sopravvivono ad eccezione di due, ed uccisi a vario periodo di tempo, fanno rilevare lesioni sporotricosiche e neoplastiche, come nel gruppo precedente (Vedi fotogr. V). Generalmente le due lesioni si presentano circoscritte; in alcuni preparati però è dato poter mettere in evidenza certe particolarità, degne di rilievo. Così in alcuni punti, da qualche nucleo neoplastico si vedono dipartire delle gittate epiteliali, a guisa di zaffi, di cordoni pieni, che oltrepassando la formazione connettivale, limitante i due processi, riescono ad invadere il granuloma sporotricosico, più facilmente tra la seconda zona epitelioide e la terza linfo-connettivale (vedi fig. IX). Gli elementi epiteliali, che formano i descritti zaffi o cordoni epiteliali, provveduti di stroma di sostegno, presentano evidenti note di attività proliferativa.

In altri punti, invece, è stato dato poter scorgere, in mezzo al granuloma sporotricosico, qua e là delle isole di cellule epiteliali neoplastiche, che presentano delle alterazioni regressive, fino alla scomparsa dei singoli elementi cellulari, senza che si pervenga a porre in evidenza fra loro del tessuto connettivale di sostegno. (Vedi fig. X). Tale non frequente reperto di isolotti di cellule epiteliali neoplastiche si rivela per lo più in corrispondenza della parte media o periferica della seconda zona, dove predominano le cellule migranti istiogene ipertrofiche, in preda ad avanzati processi degenerativi (cellule epitelioidi),

e nel cui interno o extra-cellularmente possono essere messe in evidenza degli elementi ovalari, a navetta (di 1-3 μ. di larghezza e di 2-6 μ. di lunghezza), da identificare con quelle forme parassitarie, sotto cui si presenta lo « Sporotrichum Beurmanni » nelle lesioni umane e in quelle, che vengono sperimentalmente provocate negli animali da esperimento. È da notare che col materiale prelevato da coteste zone si è riusciti a poter ricoltivare, nei terreni acidi del *Sabouraud*, l'ifomicete in esame.

Gruppo E *della serie II.*

21 febbraio 1919. — Dieci topini, già inoculati peritonealmente con lo « Sporotrichum », vengono trattati con l' innesto di poltiglia neoplastica, come i precedenti.

Esito. — I topini di questo gruppo muoiono dopo pochi giorni dal secondo trattamento, facendo rilevare progredite lesioni sporotricosiche e gravi alterazioni degenerative degli organi parenchimali. Macroscopicamente nessuna formazione neoplastica. In alcuni, all'esame microscopico, si nota in mezzo al connettivo peri-pancreatico degli elementi cellulari, che potrebbero essere ritenuti di natura neoplastica, ma di cui mancano dati sicuri, a causa delle profonde alterazioni protoplasmatiche e nucleari.

È ovvio far notare come in ogni gruppo di esperienze la virulenza del tumore adoperato per gli innesti fu sempre controllata col trapianto in alcuni topini sani, di età e peso uguale a quello degli esemplari trattati con l' inoculazione neoplastica-sporotricosica.

*
* *

Allo scopo di meglio chiarire i risultati di alcune esperienze mi ero prefisso di moltiplicare e estendere altre prove sugli animali, variando possibilmente la virulenza e la quantità dello « Sporotrichum » da iniettare e quella del materiale neoplastico. Ne sono stato però impedito dall' impossibilità di poter avere un gran numero di topi sani

da infettare, essendo stato l'allevamento decimato da una forte mortalità e non avendo potuto provvedere altrove. Ad ogni modo, pur rimanendo queste altre ricerche come ipotesi di lavoro, i risultati ottenuti dagli esperimenti finora eseguiti proverebbero:

1. la possibilità di poter sperimentalmente provocare nello stesso animale delle lesioni neoplastiche e infiammatorie croniche di natura sporotricosica, non solo in organi differenti, ma nello stesso organo e tessuto;

2. che l'attecchimento del blastoma è negativamente influenzato, allorchè l'animale trovasi in preda ad un'intensa reazione peritoneale, quale si manifesta nei primi giorni dell'infezione sporotricosica (vedi reperti gruppo A della serie II);

3. che allorquando l'inoculazione peritoneale di « Sporotrichum « viene contemporaneamente praticata (vedi reperti serie I) o seguìta di parecchi giorni (vedi reperti gruppi B, C, D, della serie II) dall'innesto neoplastico, è facile ottenere manifestazioni dell'uno e dell'altro processo. In tali casi, sacrificando gli animali, a diverso periodo di tempo, è possibile seguìre il processo neoplastico e quello infiammatorio nelle loro differenti fasi. Generalmente è dato poter rilevare come i due processi, invadendo lo stesso organo e tessuto, rimangano circoscritti, come differenziati l'uno dall'altro e distanziati da una zona linfo-connettivale. In alcuni animali dei gruppi C, D, della serie II si nota come questa barriera viene oltrepassata per opera di zaffi, di cordoni epiteliali, che portando con sè lo stroma di sostegno riescono ad infiltrare il granuloma sporotricosico; zaffi epiteliali, formati da elementi cellulari che presentano segni evidenti di spiccata attività formativa, a differenza di altri elementi epiteliali, che è dato scorgere a piccoli gruppi, isolati, in mezzo alla zona epitelioide del granuloma sporotricosico, e che fanno rilevare a loro carico note di profonde alterazioni regressive. In mezzo a tali elementi non si riesce a rilevare quella reazione specifica dei tessuti dell'ospite, deputata a sostituire lo stroma del nucleo neoplastico, colà pervenuto;

4. Se l'innesto neoplastico viene praticato, finalmente, dopo un certo periodo della subita inoculazione peritoneale di « Sporotrichum » (verso il 40° giorno, come nel gruppo E della serie II),

gli animali muoiono prima dei controlli, dopo pochi giorni di distanza dal secondo trattamento, prima che il processo neoplastico giunga a manifestarsi, presentando gravi alterazioni degenerative degli organi parenchimali.

Cosicchè queste esperienze mentre parlano concordemente contro un certo antagonismo o incompatibilità, da alcuni ammesso, tra tumori e infiammazioni croniche, d'altra parte non depongono molto a favore del concetto espresso da altri, che le cellule blastomatose trovino senz'altro nei tessuti infiammati condizioni più propizie, che nei tessuti sani, al loro attecchimento e al loro ulteriore sviluppo.

A favore di un'azione ostacolante lo sviluppo dei tumori sperimentali parlerebbero anche alcune prove sugli animali, eseguite da Mariconda, sperimentando con l'infezione da stafilococco aureo (6) e quelle del Loeb con diversi prodotti batterici (7). Daels e Deleuze (8), studiando i vari fattori capaci di esercitare una certa azione di inibizione o di regressione sul sarcoma dei ratti, eseguirono anche esperienze con l'infezione spirillica. Gli autori notarono che l'innesto di sarcoma contemporaneo all'inoculazione di spirilli segue il corso ordinario, mentre si avvera inibizione nello sviluppo neoplastico, se l'innesto è praticato in quarta giornata d'infezione, ossia durante il periodo di reazione dell'organismo. Difatti, allorchè questa si attenua, l'incremento del blastoma può riprendere l'ulteriore evoluzione.

I dati di fatto, che scaturiscono dalle qui riferite mie ricerche sperimentali acquistano maggior interesse, in quanto che esse trovano riscontro in molte osservazioni e reperti anatomi- ed isto-patologici, registrati nella letteratura, su casi clinici di associazione di neoplasie epiteliali con infiammazioni croniche, specialmente con quelle di natura tubercolare. Fra gli altri, mi piace ricordare qualcuno, come quello occorso parecchi anni fa in questa Clinica Chirurgica e resa di pubblica ragione da C. Taddei (9). Si trattava di una metastasi, di car-

cinoma primitivo ulcerato della mucosa della guancia, resasi manifesta in alcune linfo-glandole sottomascellari, già affette da tubercolosi. All'esame istologico, mentre veniva ad essere confermata l'associazione neoplastica-tubercolare in mezzo al tessuto linfatico, si rivelava come i due processi erano completamente separati tra di loro da cellule fusiformi, provenienti da elementi epitelioidi, o da un più o meno denso strato di tessuto connettivale, come fa notare la figura annessa al lavoro. Così in un caso descritto da Sgambati (10), di metastasi di un cancro della mammella in linfo-ghiandole ascellari tubercolari, si riscontravano microscopicamente degli zaffi di cellule neoplastiche nella zona sottocapsulare, separate da tessuto fibroso endotelioide dalle formazioni tubercolari. Marion (11), alcuni anni fa, descrivendo un caso di concomitante reperto tubercolare e canceroso nel medesimo rene ha fatto rilevare come anatomo- ed isto-patologicamente i due processi si trovavano nettamente differenziati e distanziati in alcuni punti da tessuto renale normale. Interessanti sono i casi descritti da Franco (12), di associazione del processo tubercolare e adeno-carcinomatoso nella ghiandola mammaria, con ripetizione dei due processi nei gangli ascellari. Istologicamente l'autore ha potuto mettere in evidenza, come nel tessuto linfo-glandolare, le lesioni tubercolari siano disposte alla periferia del ganglio e le metastasi cancerigne al centro di esso. Mentre intanto, in un caso, gli zaffi epiteliali invadevano il tessuto infiammatorio tubercolare, nel secondo caso i due processi erano più o meno differenziati, mettendosi in evidenza tra di loro « una certa proliferazione del connettivo, data probabilmente - secondo l'autore - dalla irritazione dello stimolo dei veleni tubercolari nel tessuto circumambiente; proliferazione, che sembra quasi una barriera opposta all'invasione del processo ».

Recentemente (13) nella Clinica Chirurgica di Camerino ho avuto occasione di osservare ed operare un uomo, che presentava un adenocarcinoma dell'ampolla rettale, con invasione alla prostata, già in preda ad un processo tubercolare. All'esame istologico è stato dato poter rilevare nella prostata, come le lesioni neoplastiche e tubercolari si mostrassero per lo più distanziate da un tessuto connettivale, in cui erano

ben rappresentate delle fibre precollagene; e se, in qualche punto poteva essere rilevato qualche gruppo di elementi atipici epiteliali, in mezzo al tessuto infiammato, questi si presentavano gravemente alterati.

Reperti anatomo-clinici tutti, che trovano quindi pieno riscontro nelle esperienze da me eseguite, le quali così acquistano maggiore interesse, legittimando la pubblicazione dei riportati dati sperimentali.

LAVORI CITATI

1. D'Agata, « Contributo sperimentale allo studio dell'infezione sporotricosica ». Lo sperimentale, fasc. IV. 1915.
2. Basile, « La sporotricosi in oto-rino-laringoiatria ». Bollett. Accademia Gioenia, Catania, 1915.
3. Berti, Ricerche sperim. sull'azione tossica dello « Sporotrichum Beurmanni ». Rivista di biologia, vol. II, fasc. I, 1922.
4. Pacinotti, « Sporotricosi sperimentale ». Bollett. Società Eustachiana di Camerino, Maggio 1921.
5. D'Agata, « Azione del tessuto splenico sull'attecchimento e sviluppo dei tumori sperimentali ». Archivio di scienze mediche, fasc. X, 1916; Tumori, fasc. II, 1917.
6. Mariconda, « Sui rapporti tra stafilococco aureo e tumore maligno ». Policlinico, sez. pratica, fasc. 24, 1913 - fasc. 14, 1916.
7 Loeb L., « Ueber Transplantation von Tumoren. Ueber den Einfluss von Bakterien-Produkten auf das Wachstum transplantierter Stücke ». Virchow's Archiv., Bd. 172. Hf. 3. 1903.
8. Daels et Deleuze, « Étude des facteurs exerçant une action d'arrèt de développement ou de désagrégation sur le tissu néoplasique malin ». Archiv. de médec. expér. et d'anat. patholog. N. 6. 1911. N. 1-2. 1912.
9. Taddei C., « Ricerche istologiche sopra una metastasi cancerigna in gangli linfatici tubercolari ». Archivio Scienze mediche, N. 17, 1910.
10. Sgambati, « Lo sviluppo del cancro nelle ghiandole linfatiche ». Policlinico, sez. chirurgica, N. 2, 1900.
11. Marion, « Evolution simultanée d'un cancer et d'un tuberculose sur le même rein ». Journal d'urologie. fasc. I, N. 1, 1912.
12. Franco, « Intorno all'associazioni di tumori e tubercolosi nel medesimo organo ». Bollett. Società Cultori scienza mediche di Cagliari 1907; Virchow's Archiv. Bd. 193, Hf. 2, 1908; Rivista veneta scienze mediche, fasc. V-IX, 1909.
13. D'Agata, « Amputazione del retto e prostato-vescicolectomia totale per concomitante processo neoplastico e tubercolare ». Archivio italiano di chirurgia, fasc. VI, 1922.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

Tavola I.

Fig. 1. Fotografia di un topino, inoculato sottocutaneamente con lo stipite di adeno-carcinoma del Lewin, sacrificato dopo 42 giorni. La neoformazione ben sviluppata nel sottocutaneo del quadrante inferiore destro dell'addome, è stata sezionata in due parti per l'esame anatomo ed isto-patologico.

Fig. 2. Fotografia di un topino (controllo), innestato peritonealmente con il sopradetto stipite neoplastico e morto dopo 32 giorni. Si constata bene una massa neoplastica, quanto una grossa noce, sviluppata in corrispondenza dell'ilo della milza, al fondo dello stomaco e del duodeno. Essa riesce a prendere rapporti intimi con la massa intestinale, respingendo il fegato e lo stomaco in alto e la milza in fuori e in basso.

Fig. 3. Fotografia di un topino della serie I, trattato con contemporanea inoculazione peritoneale di «Sporotrichum Beurmanni» e di poltiglia neoplastica; ucciso dopo 25 giorni. Noduli sporotricosici e formazioni neoplastiche. La maggiore di queste, della grandezza di una piccola nocciuola, si trova in corrispondenza dell'ilo della milza, al disotto dello stomaco, e in rapporto al pancreas, del quale ne scompagina la disposizione anatomica.

Fig. 4. Fotografia di un topino del gruppo C della serie II, trattato con inoculazione peritoneale di «Sporotrichum Beurmanni» e dopo 10 giorni di poltiglia neoplastica. Ucciso dopo 28 giorni da questo ultimo trattamento. Presenza di masse neoplastiche, in corrispondenza dell'ilo della milza, nel mesentere, e nel bacino. Noduli sporotricosici sparsi sul peritoneo parietale e viscerale alcuni a ridosso delle formazioni neoplastiche.

Fig. 5. Fotografia di un topino del gruppo D della serie II, trattato con innesto neoplastico peritoneale, dopo 20 giorni dall'inoculazione di «Sporotrichum». Morto dopo 35 giorni dal secondo trattamento. Granulomi sporotricosici e formazioni neoplastiche multiple, sviluppate verso l'ilo della milza, nelle pagine mesenteriali, nelle fosse iliache e a ridosso dei testicoli.

Fig. 6. Fotografia di un topino (controllo), inoculato peritonealmente di brodo-coltura di «Sporotrichum Beurmanni» sacrificato dopo 28 giorni. Si rilevano evidenti nodulini bianco-grigiastri sparsi nel peritoneo parietale e viscerale.

TAVOLA II.

Fig. 7. Sezione di epididimo e tessuto peri-epididimico, in cui si notano delle lesioni sporotricosiche nettamente separate dalle neoformazioni epiteliali. Da un topino della serie I, inoculato con contemporanea iniezione di « Sporotrichum » e di poltiglia neoplastica; ucciso dopo 35 giorni. (Ingr: Ocul. 3. Obb. 4. Koristka).

Fig. 8. Sezione di intestino, nella cui sottomucosa è dato notare dei noduli neoplastici, separati da una zona connettivale da focolai infiammatori di natura sporotricosica. Da un topino del gruppo C della serie II, innestato di poltiglia neoplastica dopo 10 giorni dall'inoculazione peritoneale di « Sporotrichum » e ucciso dopo 25 giorni dal secondo trattamento. (Ingr: Ocul. 2. Obb. 4. Koristka).

Fig. 9. Zaffi e cordoni neoplastici, provvisti di stroma di sostegno, che, oltrepassando la capsula connettivale limitante, giungono ad invadere il granuloma sporotricosico. Da un topino del gruppo D della serie II, innestato di poltiglia neoplastica dopo 20 giorni dall'inoculazione peritoneale di « Sporotrichum », e ucciso dopo 30 giorni dal secondo trattamento. (Ing: Ocul. 3. Obb. 5. Koristka).

Fig. 10. Isole di cellule epiteliali neoplastiche, variamente degenerate e non cementate da alcun elemento connettivale di sostegno; in corrispondenza della seconda zona del granuloma sporotricosico, dove si trovano cellule migranti istiogene, profondamente alterate, e forme parassitarie a navetta dello « Sporotrichum Beurmanni ». Da un topino del gruppo D della serie II, trattato come il precedente e ucciso dopo 35 giorni. (Ing: Ocul. 2. Obb. 9* Koristka).

I
II
III
IV
V
VI

VII
VIII
IX
X